



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**ACTUALIZACIÓN DE FÁRMACOS EN
EPOC Y ASMA**

Autor y D.N.I: Flores Morales; Marta (52884149L)

Rivera Cordero; Alicia (04224951N)

Tutor: Ana Cosín Borobio

Convocatoria: Febrero 2015

RESUMEN

Introducción: La EPOC es una patología caracterizada por una disminución progresiva y no reversible del flujo aéreo. El asma es una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible. Los fármacos empleados para el tratamiento de estas patologías se basa fundamentalmente en el uso de: broncodilatadores inhalados, tanto de acción corta como de acción prolongada, corticoides inhalados, combinación de broncodilatador y corticoide. Objetivos: nos planteamos un análisis de los nuevos medicamentos surgidos recientemente para su terapéutica y así ver cómo ha ido evolucionando el tratamiento farmacológico, así como las ventajas que supondría la utilización de unos frente a los otros. Material y métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura más reciente sobre uso, efectividad y seguridad de los fármacos usados en asma y EPOC. Se incluyeron los estudios más relevantes que confirman la efectividad y seguridad de los nuevos fármacos surgidos en este campo. Resultados y discusión: se seleccionaron ocho de los principios activos más recientes que fueron avalados por sus ensayos clínicos principales, mostrando los resultados de efectividad, seguridad e innovación de los mismos. Conclusiones: las innovaciones que presentan los nuevos fármacos son puntuales y no suponen una mejora importante en comparación con los ya empleados hasta el momento.

ASTHMA AND COPD: NEW UPDATE DRUGS.

Introduction: COPD is a pathology which main characteristic is a progressive and non-reversible diminution of airflow. Asthma is an inflammatory disease of airway, a reversible bronchial reaction and a partial or total obstruction of airway. Drugs used to treat these pathologies are basically inhaled bronchodilators, quick or long acting, inhaled corticoids, or combination of both. Objective: This research is an analysis of new released drugs and the pharmacological evolution on treatment, doing a comparison between classic treatment and the new ones. Methodology: A deep review on last research studies, mainly pointing on use, effectiveness, safety on most used drugs in asthma and COPD. These studies confirm the effectiveness and safety of new released drugs on this field. We chose 8 new released drugs guaranteed by clinical trials, showing positive results on effectiveness, safety and innovation. Conclusions: Innovations on new drugs are punctual and they do not represent an important improvement compared of the classic treatment.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) es una patología caracterizada por una disminución progresiva y fundamentalmente no reversible del flujo aéreo. La limitación crónica al flujo aéreo se asocia con una respuesta inflamatoria anormal del pulmón, relacionada con varios factores de riesgo, sobre todo con el humo del tabaco como causa fundamental. ⁽¹⁾

La prevalencia global de la EPOC en España es del 10,2%, siendo más elevada en hombres (15,1%) que en mujeres (5,6%). Hay un notable infradiagnóstico de EPOC, puesto que sólo el 27% de los sujetos que la padecen son diagnosticados previamente. ⁽²⁾

El tratamiento farmacológico para la EPOC puede llevarse a cabo con: ⁽³⁾

- Broncodilatadores inhalados:
 - De acción corta: mejoran la disnea, la tolerancia al ejercicio y FEV₁ (volumen espiratorio forzado en 1 segundo), estos fármacos se usan a demanda en pacientes poco sintomáticos como medicación de rescate en pacientes más graves. Ejemplos: Salbutamol y Terbutalina.
 - De acción larga: mejoran la función pulmonar, disnea, calidad de vida, capacidad de ejercicio, adherencia al tratamiento y disminución del número de exacerbaciones. Ejemplos: Salmeterol, Bromuro de Tiotropio, Bromuro de Ipratropio, Indacaterol.
- Corticoides inhalados: reducen el número de exacerbaciones y mejoran la calidad de vida. Deben usarse en combinación con un broncodilatador de base. Se han asociado una mayor frecuencia de infecciones respiratorias al uso de altas dosis de corticoides inhalados y duración del tratamiento. Ejemplos: Budesonida.
- Combinaciones: Broncodilatadores + Corticoides inhalados: la combinación de agonistas β -2 de acción prolongada y corticoides inhalados mejora la función pulmonar, la calidad de vida y reduce el número de exacerbaciones; está indicada en EPOC grave con frecuentes exacerbaciones y síntomas persistentes. Ejemplo: Salmeterol con Fluticasona y Formoterol con Budesonida. También es usada la triple terapia de agonistas β -adrenérgicos de acción prolongada + corticoides inhalados + anticolinérgicos de acción prolongada.
- Otros tratamientos farmacológicos:
 - Metilxantinas: sólo deben ser utilizadas tras fracaso de broncodilatadores inhalados o en pacientes en los que no es posible emplear la terapia inhalada. Ejemplo: Teofilina.

- Inhibidores de la fosfodiesterasa IV: Indicado en EPOC grave o muy grave para reducir las exacerbaciones. Ejemplo: Roflumilast.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por acción medicamentosa o espontáneamente.⁽¹⁾

El asma es un problema de salud de elevada prevalencia, con importantes implicaciones en la esperanza y calidad de vida de las personas que la padecen. En los países desarrollados representa la quinta causa de muerte y es la séptima enfermedad más prevalente en el mundo. El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir su mortalidad. Los fármacos para tratar el asma se clasifican en: ⁽⁴⁾

- Medicamentos de control o mantenimiento: glucocorticoides inhalados o sistémicos (Budesonida y Fluticasona), antagonistas de los leucotrienos, (Montelukast) agonistas β -2 adrenérgicos de acción larga (Formoterol y Salmeterol), Teofilina de liberación retardada y anticuerpos monoclonales anti-IgE (Omalizumab).
- Los medicamentos de alivio, se utilizan a demanda para tratar o prevenir la broncoconstricción de forma rápida; entre ellos se encuentran los agonistas β -2 adrenérgicos de acción corta inhalados (Salbutamol y Terbutalina) y los anticolinérgicos inhalados (Bromuro de Ipratropio).

OBJETIVOS

Dada la perspectiva actual del aumento de estas dos patologías, nos planteamos un análisis de los nuevos medicamentos surgidos recientemente para su terapéutica y así ver cómo ha ido evolucionando el tratamiento farmacológico. Visto lo cual nuestro objeto de estudio se centra en:

- Resumen de los distintos fármacos existentes en la terapéutica actual.
- El análisis en relación al surgimiento de nuevos fármacos y evolución de los que se utilizan hace tiempo.

- La relación de aspectos comunes que puedan tener distintos medicamentos así como las ventajas que supondría la utilización de unos frente a otros desde el punto de vista farmacoeconómico.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica con el fin de analizar el material publicado sobre los fármacos utilizados para el tratamiento de la EPOC y el asma, generando una descripción detallada sobre la situación actual de estas patologías.

Se tomó la información más reciente proveniente de artículos científicos, estudios, ensayos clínicos, guías clínicas y revistas para extraer, recopilar, organizar y analizar los datos más relevantes en cuanto a las últimas novedades de estos medicamentos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El declive del FEV₁ (Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo) ha sido el parámetro clave para el tratamiento de los pacientes con enfermedades respiratorias. Otras medidas tenidas en cuenta para mejorar en los medicamentos destinados a estas patologías fueron la calidad de vida del paciente, la eficacia en la resolución de los síntomas y la reducción del número de exacerbaciones.

A continuación se presenta una descripción detallada de los últimos medicamentos autorizados para el tratamiento de EPOC y asma.

BROMURO DE GLICOPIRRONIO

Es un compuesto con un efecto antagonista competitivo reversible de los receptores muscarínicos de acetilcolina que se utiliza para el tratamiento de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con EPOC. Su unión a los receptores muscarínicos M₃ presentes en la superficie del músculo liso bronquial da lugar a una relajación de la musculatura lisa bronquial y por tanto a la broncodilatación.⁽⁵⁾

Su estructura de amonio cuaternario, que dificulta notablemente la difusión de la molécula a través de las membranas biológicas, determina que su acción quede fundamentalmente limitada a la zona donde esté depositado mediante aerosolización; en este caso la mucosa bronquial. Estructural y farmacológicamente está íntimamente relacionado con otros broncodilatadores anticolinérgicos, como el ipratropio, el tiotropio y el aclidinio. El glicopirronio alcanza el equilibrio a nivel de receptores de

forma más rápida que el tiotropio, en concentraciones equipotentes, lo que puede justificar un inicio más rápido de la acción broncodilatadora.

Eficacia y Seguridad clínicas

La eficacia y seguridad clínicas fueron adecuadamente demostradas mediante dos ensayos clínicos de fase 3. Se incluyeron a pacientes con una edad mayor o igual a 40 años con EPOC moderada o grave, con historial de tabaquismo. ⁽⁶⁾

La variable primaria de eficacia consistió en la variación media experimentada en el FEV₁, determinada justo antes de la dosis diaria desde el inicio hasta el final de cada estudio; como variables secundarias se midieron, la variación media del FEV₁ máxima o pico, determinada durante las siguientes horas tras la dosis diaria, así como la variación en el índice de transición de la disnea (TDI) y la correspondiente a la escala SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), un cuestionario de calidad de vida específica para la EPOC.

El primero de los estudios (GLOW 1, D'Urzo, 2011):

- Se llevó a cabo sobre 822 pacientes con una media de 63.9 años, un 82% varones, tratados con glicopirronio o placebo durante 26 semanas.
- Los resultados mostraron que la variable primaria (FEV₁ valle a las 12 semanas) había experimentado un aumento de 108 mL en relación al placebo; se apreció un incremento de 1,04 puntos en el TDI a las 26 semanas y una reducción de 2,81 puntos en la escala SGRQ en relación al placebo.
- El porcentaje de pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas o graves fue del 17.5% con glicopirronio frente al 24.2% con placebo. Se apreció una reducción media diaria de 1,21 del número de dosis de broncodilatador de rescate.

El segundo de los estudios (GLOW 2, Kerwin, 2012):

- Se realizó sobre 1066 pacientes con una media de 63.6 años, un 64% varones, su valor medio del FEV₁ postbroncodilatador era de un 56% del teórico. Los pacientes fueron tratados con glicopirronio (G), tiotropio (T) o placebo (P) durante 52 semanas.
- La FEV₁ valle a las 12 semanas experimentó un aumento medio de 97 mL (G) y 83 mL (T) en relación al placebo; se apreció un incremento medio en el TDI a las 26 semanas de 0,81 (G) y 0,94 (T) y una reducción de puntos en la escala SGRQ en la semana 52 de 3,31 (G) y 2,84 (T). El porcentaje de pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas o graves fue del 32.8% (G), 30.1% (T) y 42.2% (P); la

reducción media diaria del número de dosis de broncodilatador de rescate fue 1.51 (G), 1.83 (T) y 1.20 (P).

Adicionalmente, se ha llevado a cabo otro estudio con el fin de determinar el efecto del glicopirronio sobre la tolerancia al ejercicio físico. (GLOW3, Beeh, 2012):

- Es un estudio aleatorizado, doblemente ciego, cruzado y controlado con placebo, realizado sobre 108 pacientes, que se llevó a cabo a lo largo de 3 semanas, tras las que se suspendió el tratamiento durante 2 semanas y se cruzó el mismo durante otras 3 semanas adicionales.
- Al final de este estudio se apreció un incremento del 21% en el rendimiento físico, cuya diferencia con respecto al placebo fue estadísticamente significativa desde el primer día. Así mismo, se apreció una reducción de las molestias experimentadas por los pacientes en las piernas y del índice de disnea. En general, hubo una mejoría significativa y sostenida de la capacidad inspiratoria y la mejoría en el rendimiento físico tuvo un carácter progresivo.

En cuanto a los aspectos toxicológicos, el glicopirronio presenta un perfil benigno similar al de otros broncodilatadores anticolinérgicos de larga duración, como el tiotropio. De hecho la incidencia global de efectos adversos fue del 59.8% (G), 65.2% (T) y del 66.7% (P). En relación a los posibles efectos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento, el más común fue la sequedad de boca, de origen típicamente anticolinérgico. Otros efectos adversos más comunes con glicopirronio que con placebo fueron: dolor en las extremidades, erupciones cutáneas y disnea.

Fue autorizado en España el 30/10/2012 con el nombre de Seebri Breezhaler® y en el año 2013 se comercializaron dos medicamentos más con la misma composición y efectos: Enurev Breezhaler® y Tovanor Breezhaler®. ⁽⁵⁾

BROMURO DE ACLIDINIO

Se presentan como polvo para inhalación en un inhalador portátil que descarga 375 microgramos de bromuro de aclidinio equivalentes a 322 microgramos de aclidinio en cada inhalación. ⁽⁵⁾

El bromuro de aclidinio es un compuesto de amonio cuaternario, con un efecto antagonista competitivo reversible de los receptores muscarínicos de la acetilcolina. Su unión a dichos receptores, presentes en la superficie del músculo liso bronquial, da lugar a una relajación de la musculatura lisa bronquial y, debido a ello, a broncodilatación.

Está estructuralmente relacionado con el ipratropio y con el tiotropio. Tiene estructura de amonio cuaternario, lo que dificulta notablemente la difusión de la molécula a través de las membranas biológicas y determina que su acción quede fundamentalmente limitada a la zona donde este depositado mediante la aerosolización, la mucosa bronquial.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad clínicas del bromuro de aclidinio para la indicación autorizada, ha sido adecuadamente demostrada mediante un ensayo clínico principal aleatorizado, doblemente ciego y enmascarado, multicéntrico y multinacional, controlado con placebo.

También se dispone de algunos ensayos clínicos complementarios tanto de fase 2 como de fase 3.

- El ensayo pivotal fue realizado sobre un total de 828 pacientes, con EPOC moderada o grave (con un $FEV_1 \geq 30\%$ y $< 80\%$ del valor normal). Todos presentaban tabaquismo activo o historial reciente. Fueron excluidos los pacientes con asma, infección respiratoria o exacerbación de EPOC en los últimos tres meses. Finalizaron el estudio 736 pacientes (89%).

Los pacientes recibieron durante 24 semanas mediante inhalación de aclidinio, en dosis de 200 o 400 μg (A200 y A400) cada 12 horas o placebo. Se empleó Salbutamol en inhalación como medicación de rescate. Como variables de eficacia, la primaria fue la variación media experimentada en el FEV_1 en valle; como variables secundarias se midieron los porcentajes de pacientes que experimentaron una variación en el TDI y aquellos que experimentaron un incremento en la escala SGRQ.

Los resultados mostraron a la semana 24 una variación media del FEV_1 en valle, estadísticamente significativa del A200 y A400 frente a placebo. Sin embargo no lo fueron entre el aclidinio a las diferentes dosis. Se obtuvieron los mismos resultados para el FEV_1 máximo. Un 42% de los pacientes experimentaron un aumento en la escala TDI con el placebo frente al 50% con A200 y el 57% con A400.

También fueron más elevados los porcentajes de alcanzar una variación de 4 puntos en la escala SGRQ para los pacientes tratados con A400, después para los de A200 y por último para los pacientes que recibieron placebo.

Por último se determinaron los porcentajes de pacientes que experimentaron al menos una exacerbación durante el tratamiento que fue mayor para los pacientes tratados con placebo.

- El estudio LAS-MD-33, estudio clínico aleatorizado, doblemente ciego y enmascarado, y multicéntrico comparó las dosis de A200 y A400 frente a placebo en 561 pacientes a lo largo de 12 semanas. La variación media de la FEV₁ valle frente a placebo, fue estadísticamente significativa para ambos.
- Estudio LAS-MD-35, aleatorizado y doblemente ciego, se compararon las dosis de A200 y A400 en un grupo de 500 pacientes con EPOC moderada o grave. Los resultados mostraron una leve pero continua disminución del FEV₁ así como un aumento de al menos 4 puntos en la escala SGRQ para ambas dosificaciones aunque entre ellas fueron mayores los resultados para A400.
- Estudio LAS-MD-36 fue una extensión del 33 en el que el grupo placebo fue sustituido aleatoriamente por A200 o A400 a la semana 24, prolongándose el tratamiento hasta las 64 semanas. Los resultados fueron positivos para todos excepto para los tratados solo con A200 y placebo.⁽⁷⁾

Desde el punto de vista de la seguridad el aclidinio fue bien tolerado por los pacientes, siendo la incidencia de eventos adversos graves del 4,8% para el A200, 4,4% para A400 y 4,8 % para placebo. Los efectos adversos más frecuentes potencialmente relacionados con el tratamiento fueron cefalea, nasofaringitis, tos y diarrea.

Aunque las diferencias en eficacia clínica entre las dos dosis no alcanzaron en ningún caso la significación estadística, se apreció una clara tendencia favorable a la dosis de 400 µg y ello, junto con el hecho de que en algunos puntos la dosis inferior no se diferenciaba estadísticamente del placebo y la similar tolerabilidad de ambas dosis, determinaron que la única presentación comercial sea la dosis de 400 µg.⁽⁸⁾

Comparándolo con el ipratropio, el aclidinio requiere dos dosis diarias mientras que el ipratropio sólo una, lo que podría disminuir la adherencia al tratamiento, pero el aclidinio viene presentado en un nuevo dispositivo para inhalación del polvo seco, Genuair® que permite un fácil y cómodo uso por el paciente y que garantiza la comprobación por éste de que la administración se ha realizado correctamente. Además está diseñado para funcionar correctamente con débiles flujos aspiratorios, característicos de los pacientes con EPOC, que aseguran la administración completa de la dosis.

Eklira Genuair® y Bretaris Genuair® son los nombres comerciales del bromuro de aclidinio en nuestro país. ⁽⁸⁾

OLODATEROL

Es un medicamento en el cual la dosis liberada es de 2,5 µg de olodaterol por pulsación, siendo la dosis recomendada 5 µg una vez al día. Está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento en pacientes con EPOC.

Tiene una gran afinidad y selectividad por los receptores adrenérgicos β-2 sobre los que tiene mayor afinidad con respecto a los receptores β-1 y β-3. Tras la administración se une a los receptores adrenérgicos β-2 y produce la activación de estos receptores en las vías respiratorias, lo cual provoca una estimulación de la adenilciclase intracelular, que actúa de intermediaria en la síntesis de AMPc. Los niveles elevados de AMPc estimulan la broncodilatación por relajación de las células del músculo liso bronquial. Tiene el perfil clínico de un agonista selectivo del receptor adrenérgico β-2 de acción prolongada (LABA).

Eficacia clínica y seguridad

El programa de desarrollo clínico en fase III de olodaterol incluyó cuatro pares de estudios replicados, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 3533 pacientes con EPOC, con edad mínima de 40 años, historial de tabaquismo de mínimo 10 años/paquete y una insuficiencia pulmonar de moderada a muy grave ($FEV_1 \leq 80\%$ del valor predicho). En todos los ensayos se midió FEV_1 , el TDI y la calidad de vida con el indicador SGRQ. Los estudios fueron:

- Dos estudios replicados, controlados con placebo y con tratamiento activo, de grupos paralelos, de 48 semanas de duración, con 12 µg de formoterol dos veces al día como comparador activo.
- Dos estudios replicados, controlados con placebo de grupos paralelos, de 48 semanas de duración.
- Dos estudios replicados, controlados con placebo y tratamiento activo, de grupos cruzados, de 6 semanas de duración, con 12 µg de formoterol dos veces al día como comparador activo.
- Dos estudios replicados, controlados con placebo y con tratamiento activo, de grupos cruzados, de 6 semanas de duración, con 18 µg de tiotropio una vez al día como comparador activo.

En cuanto a la función pulmonar, en los estudios de 48 semanas, mejoró de forma significativa en los 5 minutos siguientes a la toma de la primera dosis y se mantuvo durante 24 horas. La magnitud del efecto broncodilatador de olodaterol fue dependiente del grado de reversibilidad de la limitación al flujo de aire, siendo mayor la respuesta broncodilatadora en los pacientes con un grado más alto de reversibilidad en el estado basal. Los efectos broncodilatadores de olodaterol se mantuvieron durante las 48 semanas de tratamiento. En los estudios de 6 semanas el FEV₁ fue significativamente mayor que con placebo y comparable a la mejora que se da con formoterol dos veces al día y tiotropio una vez al día.

El TDI no mostró diferencias tras 24 semanas de tratamiento con respecto a placebo y formoterol, además hubo una mejoría inesperada del grupo placebo; en un análisis post-hoc que consideró las discontinuidades de los pacientes, si que hubo diferencias significativas entre olodaterol y formoterol. Un mayor número de pacientes tratados con olodaterol mostraron una mejora en la puntuación total del SGRQ, superior a la diferencia mínima clínicamente importante (4 unidades) en comparación con placebo. (Anexo, tablas 1 y 2).

Además los pacientes tratados con olodaterol utilizaron menos Salbutamol de rescate durante el día y la noche. ⁽⁹⁾

En nuestro país fue autorizado el 03/12/2013 y se ha comercializado con el nombre de Striverdi Respimat®

ROFLUMILAST

Su novedad con respecto a los otros tratamientos es que se presentan en comprimidos. Están indicados en el tratamiento de la EPOC grave en adultos con bronquitis crónica y con exacerbaciones frecuentes de la EPOC. No está indicado como tratamiento único, sino como tratamiento adicional al uso de broncodilatadores. ⁽⁵⁾

La dosis recomendada es de un comprimido una vez al día (500mg). Puede que los pacientes tengan que tomar roflumilast durante varias semanas para que empiece a hacerles efecto.

El roflumilast, pertenece a un grupo de fármacos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4). Bloquea la acción de la enzima PDE4 y reduce la inflamación en los pulmones ayudando así a mejorar los síntomas del paciente o a prevenir que empeoren. ⁽¹⁰⁾

Eficacia y seguridad clínicas

Se comparó con placebo en dos estudios principales en los que participaron más de 3000 adultos con EPOC grave que habían presentado al menos una exacerbación de su enfermedad en el último año. ⁽¹¹⁾

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la mejoría en el volumen espiratorio forzado (FEV₁) y la disminución del número de exacerbaciones moderadas o intensas de la EPOC durante un año de tratamiento.

Se ha demostrado que roflumilast es más eficaz que el placebo en el tratamiento de la EPOC: al cabo de un año, los pacientes tratados con roflumilast registraron un incremento medio de 40 ml, mientras que los que recibieron placebo registraron un descenso medio de 9 ml. Además, los pacientes que tomaron roflumilast tuvieron un promedio de 1,1 exacerbaciones moderadas o intensas de su enfermedad, en comparación con 1,4 exacerbaciones en los que recibieron placebo.

En cuanto a la toxicidad asociada a este medicamento, los efectos secundarios más frecuentes observados (en 1 a 10 pacientes de cada 100) son pérdida de peso, disminución del apetito, insomnio, dolor de cabeza, diarrea, náuseas y dolor de estómago. Los pacientes que toman roflumilast pueden perder peso, por lo que es conveniente que se pesen con regularidad. El médico puede interrumpir el tratamiento si la pérdida de peso es excesiva.

Daxas®/Libertek® son dos medicamentos que contienen como principio activo roflumilast y que están comercializados en nuestro país.

UMECLIDINIO

Se utiliza para el alivio de los síntomas de los pacientes adultos con EPOC, se usa como tratamiento de mantenimiento. Se presenta como un polvo para inhalación en un inhalador portátil que administra 65 microgramos de Bromuro de umeclidinio, equivalentes a 55 microgramos de umeclidinio en cada inhalación. La dosis recomendada es de una inhalación diaria, a la misma hora cada día.

El umeclidinio, es un antagonista de los receptores muscarínicos. Bloquea los receptores muscarínicos, que controlan la contracción muscular relajando los músculos de las vías respiratorias, lo que ayuda a mantenerlas abiertas y permite a los pacientes respirar con más facilidad.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha analizado en cuatro estudios principales en los que participaron más de 4000 pacientes. Tres de ellos compararon umeclidinio con placebo y el cuarto comparó umeclidinio con tiotropio. La medida principal de eficacia se basó en los cambios de FEV₁. Los resultados indicaron que el umeclidinio mejoraba la función pulmonar con una media del FEV₁ de 127 ml más que placebo tras 12 semanas de tratamiento y de 115 ml tras 24 semanas de tratamiento. Administrado al doble de la dosis solo mostró pequeñas mejoras, en comparación con la dosis menor, las cuales no se consideraron relevantes.

En el estudio que comparaba umeclidinio con tiotropio, las mejoras del FEV₁ a las 24 semanas fueron similares para ambos medicamentos. Los estudios indicaron también una mejoría de síntomas como la dificultad para respirar y las sibilancias.

Los efectos adversos más frecuentes del umeclidinio son cefalea, nasofaringitis e infección de las vías respiratorias superiores.

Incruse® es un medicamento autorizado en nuestro país y de próxima comercialización que contiene como principio activo Bromuro de Umeclidinio.⁽¹²⁾

INDACATEROL/GLICOPIRRONIO

Fue el primer broncodilatador dual de una sola dosis diaria disponible en España para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC.

El indacaterol es un agonista β -2 de efecto prolongado que se une a los receptores adrenérgicos β -2 de las vías respiratorias y los pulmones y los activa, haciendo que se relajen los músculos de dichas vías. El glicopirronio, como ya se ha dicho, bloquea los receptores muscarínicos que controlan la contracción de los músculos respiratorios haciendo que se relajen. La acción combinada de los dos principios activos ayuda a mantener las vías respiratorias abiertas y permite que el paciente respire con mayor facilidad.

Eficacia clínica

Indacaterol/glicopirronio ha sido objeto de algunos de los estudios incluidos en el programa IGNITE, uno de los programas de ensayos clínicos internacionales más extensos realizados en EPOC que incluyó un total de 11 estudios (ILLUMINATE, SHINE⁽¹³⁾, BRIGHT⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁵⁾, ENLIGHTEN, SPARK, BLAZE, ARISE, BEACON⁽¹⁶⁾, RADIATE, LANTERN, FLAME) con más de 10.000 pacientes en 52 países.

En los dos estudios pivotantes realizados para investigar eficacia, seguridad y tolerabilidad, función pulmonar, resistencia al ejercicio, exacerbaciones, dificultad respiratoria y calidad de vida en pacientes tratados con este medicamento, participaron un total de 2.667 pacientes con EPOC. Un estudio comparó los efectos de indacaterol/glicopirronio con los de un placebo o indacaterol o glicopirronio solos; el otro estudio comparó indacaterol/glicopirronio con fluticasona/salmeterol, un tratamiento de referencia para la EPOC.

La principal medida de la eficacia fue la mejoría de los pacientes en términos de volumen espiratorio máximo después de 26 semanas de tratamiento.

El primer estudio demostró que el tratamiento con indacaterol/glicopirronio fue más eficaz que el placebo. También aumentó el FEV₁ más que el indacaterol solo y que el glicopirronio solo.

En el segundo estudio, el aumento medio del FEV₁ fue de 140 ml más con el tratamiento con indacaterol/glicopirronio que con el tratamiento con fluticasona/salmeterol.

Un tercer estudio analizó los efectos de indacaterol/glicopirronio sobre la tasa de exacerbaciones que experimentaron los pacientes durante 64 semanas de tratamiento en comparación con el tratamiento con glicopirronio o tiotropio. La reducción en la tasa de exacerbaciones fue del 10 al 12 % más con indacaterol/glicopirronio que con tiotropio y glicopirronio.

Resultados relacionados con sintomatología

- Disnea: redujo de forma estadísticamente significativa la disnea en la semana 26 comparado con placebo, tiotropio y fluticasona/salmeterol. Las mejoras en comparación con indacaterol y glicopirronio solos fueron de 0,26 y 0,21.
- Calidad de vida: se comprobó la reducción de la puntuación total del SGRQ a las 26 semanas comparado con placebo y tiotropio y las reducciones en comparación con indacaterol y glicopirronio. A las 64 semanas, la reducción en comparación con tiotropio fue estadísticamente significativa.
- Actividades diarias: demostró una mejora estadísticamente superior en comparación con tiotropio en el porcentaje de «días capaces de realizar las actividades diarias habituales» en el periodo de 26 semanas. A la semana 64, mostró mejora numérica con respecto a glicopirronio y una mejora estadística con respecto a tiotropio.

- Exacerbaciones: redujo la tasa anualizada de exacerbaciones de la EPOC moderadas o graves en un 12% comparado con glicopirronio y en un 10% comparado con tiotropio. También las redujo de manera estadísticamente significativa en un 15% comparado con glicopirronio y en un 14% comparado con tiotropio. En otro ensayo que comparaba indacaterol/glicopirronio y fluticasona/salmeterol, el número de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC fue de 0,15 versus 0,18.
- Uso de medicación de rescate: indacaterol/glicopirronio redujo de forma estadísticamente significativa el uso de medicación de rescate (Salbutamol) comparado con placebo, tiotropio y fluticasona/salmeterol.
- Tolerancia al ejercicio indacaterol/glicopirronio, administrado por la mañana, redujo la hiperinsuflación dinámica y prolongó el tiempo de esfuerzo sostenido desde la primera dosis en adelante. Durante el primer día de tratamiento, la capacidad inspiratoria en ejercicio mejoró significativamente y aumentó el tiempo de resistencia al ejercicio comparado con placebo.

Seguridad

Los efectos secundarios más frecuentes de indacaterol/glicopirronio (observados en más de un paciente de cada 10) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (resfriados). Entre otras reacciones adversas detectadas en los ensayos clínicos se encontraron: cefalea, mareo, infección del tracto urinario sinusitis, rinitis, rinofaringitis y tos.

El dispositivo Breezhaler® (inhalador)

El nuevo tratamiento se administró con el dispositivo Breezhaler® (inhalador de polvo seco), que fue específicamente desarrollado para tener una baja resistencia interna garantizando la liberación eficiente del fármaco en pacientes con un amplio rango de gravedad de la EPOC. El dispositivo Breezhaler® ha permitido a los pacientes oír, sentir y ver que han tomado la dosis completa correctamente mediante tres mecanismos de feedback en el diseño del dispositivo, que da a los pacientes la confianza de que se ha tomado la dosis completa de su medicación.⁽²⁾

indacaterol/glicopirronio fue autorizado para su comercialización en España en octubre de 2013 con el nombre de Ultibro Breezhaler®. Otros medicamentos con su misma composición son Xoterma Breezhaler® que fue comercializado en el mismo mes y Ulunar Breezhaler® que fue autorizado en 2014.

VILANTEROL/FLUTICASONA

Ha sido autorizado para el tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores en aquellos pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β -2 de acción corta administrados “a demanda”. También está indicado para el tratamiento sintomático de adultos con EPOC con un $FEV_1 < 70\%$ del normal y una historia clínica de exacerbaciones a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora.

El vilanterol es un agonista β -2 de acción prolongada que presenta una afinidad y selectividad elevada hacia los receptores β -2 adrenérgicos, similar a la del salmeterol y superior a la del formoterol e indacaterol. Está estrechamente relacionado en su estructura con el salbutamol, y especialmente con el salmeterol, que también es de acción prolongada.

La fluticasona es un glucocorticoide que, como tal, tiene acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Tras unirse a los receptores intracelulares específicos, da lugar a un factor de transcripción capaz de modular la expresión génica que induce, la síntesis de un polipéptido que inhibe la fosfolipasa A2 y disminuye la formación de citosinas tales como las interleucinas IL-5 e IL-3 y el factor de necrosis tumoral (TNF). Químicamente es un derivado halogenado que está relacionado con otros corticosteroides utilizados en asma y EPOC, tanto halogenados (beclometasona), como no halogenados (budesonida).

Eficacia y seguridad clínicas⁽¹⁷⁾

La eficacia y seguridad clínicas de la combinación a dosis fijas de vilanterol (VI) y furoato de fluticasona (FF) han sido adecuadamente contrastadas tanto en asma como en EPOC, mediante varios estudios multicéntricos, aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo (P).

Eficacia clínica en asma

Se efectuaron diversos ensayos clínicos disponibles de fase 3, confirmatorios de eficacia y seguridad, todos ellos realizados sobre pacientes adolescentes (mayores de 12 años) o adultos con asma persistente de moderada a grave, que estaban en tratamiento con corticoides inhalados eventualmente asociados a un broncodilatador β -2 adrenérgico de larga duración. Los considerados como principales son tres:

- Estudio HZA 106827 (Bleeker, 2014): comparó durante 12 semanas la combinación FF/VI, FF y P en un conjunto de 609 pacientes con un valor de FEV_1 entre 40-90% del predicho. Los resultados fueron significativos ya que

mostraron un aumento en el FEV₁ predosis (determinado justo antes de la dosis matinal) y postdosis (entre 0 y 24 horas tras la dosis) cuando se utilizaba FF/VI frente a FF sólo y a P, así como un incremento del porcentaje de días completos sin utilizar medicación de rescate y de días completos sin síntomas.

- Estudio HZA 106829 (O'Byrne, 2014): comparó durante 24 semanas la combinación de FF/VI frente a FF y PF (Propionato de Fluticasona) en un conjunto de 568 pacientes con FEV₁ entre el 40% y el 90% del predicho. Los resultados mostraron un aumento significativo del FEV₁ para FF/VI predosis y postdosis.
- Estudio HZA 106837 (Bateman, 2014): comparó durante 24 a 78 semanas la combinación de FF/VI frente al corticoide solo, siendo la variable a estudiar el riesgo de experimentar una exacerbación asmática grave que requiriese la administración de corticoesteroides sistémicos durante al menos tres días y/o la hospitalización del paciente. Los resultados expusieron que se reducía en un 20% la tasa de riesgo.

Eficacia clínica en EPOC

Se han desarrollado cuatro ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, controlados y con grupos paralelos.

- Los estudios HZC102870 y HZC102871 (Dransfield, 2013) se realizaron en pacientes con EPOC mayores de 40 años con un historial de tabaquismo de al menos diez años y un cociente FEV₁/CVF \leq 70% del predicho y con al menos una exacerbación en el último año. Los pacientes recibieron una dosis diaria de VI de 25 µg solo o asociado a FF en dosis de 50, 100 o 200 µg. Los resultados para el HZC102870 fueron una reducción del 31% del riesgo relativo de exacerbaciones en la combinación FF/VI a dosis fija, mientras que este porcentaje de reducción fue solo del 15% en el estudio HZC102871.
- Estudio HCZ112206 (Kerwin, 2013): se realizó en 1030 pacientes que recibieron una dosis de 100 µg de VI y dosis de 25, 50 y 100 µg de FF. Los resultados mostraron un aumento de FEV₁ postdosis y una reducción de la disnea significativos para FF100/VI.
- Estudio HCZ112207 (Martínez, 2013): fue realizado sobre 1224 pacientes con EPOC moderado o grave que recibieron durante 24 semanas 25 µg de VI con FF a dosis de 200, 100 µg, FF sola en dosis de 200 y 100 µg y placebo. Los resultados mostraron un aumento de los valores de FEV₁ postdosis de FF/VI

frente a FF solo en las dosis de 100 y 200 µg y diferencias significativas en la disminución de la disnea.

En cuanto al nuevo dispositivo inhalador Ellipta®, es sencillo y fácil de utilizar y resultó el preferido sobre otros dispositivos cuando se les preguntó a los pacientes. Además, agrupa las moléculas en un solo dispositivo de inhalación y requiere una única administración al día, lo que ayuda a solucionar otro de los problemas importantes de los pacientes con EPOC: la adherencia al tratamiento.

El medicamento que contiene vilanterol/fluticasona está comercializado en España con el nombre de Relvar Ellipta®.

VILANTEROL/BROMURO DE UMECLIDINIO

Se utiliza como tratamiento habitual de mantenimiento para el alivio sintomático de la EPOC en adultos. Se presenta como un polvo para inhalación en un inhalador portátil que administra 22 microgramos de vilanterol y 55 microgramos de umeclidinio en cada inhalación. La dosis recomendada es de una inhalación diaria.

Estos principios activos actúan de distintas formas para dilatar las vías respiratorias y mejorar la respiración en la EPOC. El vilanterol es un agonista de los receptores adrenérgicos β -2 de acción prolongada que hace que los músculos de las vías respiratorias se relajen. El umeclidinio es un antagonista de los receptores muscarínicos que también hace que los músculos de las vías respiratorias se relajen. La acción combinada de los dos principios activos ayuda a mantener las vías respiratorias abiertas y permite al paciente respirar con más facilidad.

Eficacia y seguridad

La combinación de umeclidinio y vilanterol se investigó en cinco estudios principales en los que participaron más de 5600 pacientes. En dos estudios (uno correspondió a la combinación de vilanterol/umeclidinio a dosis de 22µg/55µg y el otro, a una combinación de dosis más altas) se comparó la combinación a dosis fijas de umeclidinio y vilanterol frente a vilanterol solo, umeclidinio solo y placebo. En uno de los estudios se utilizó la dosis de 55 microgramos de umeclidinio/22 microgramos de vilanterol, mientras que en el segundo se utilizó la dosis más alta de 113 microgramos de umeclidinio/22 microgramos de vilanterol. En otros dos estudios se compararon las combinaciones a dosis fijas de umeclidinio y vilanterol arriba indicadas con tiotropio; en el último estudio se comparó solo la combinación a dosis más bajas de 55 microgramos de umeclidinio/22 microgramos de vilanterol con tiotropio. En los cinco

estudios, el criterio principal de valoración de la eficacia se basó en los cambios del volumen espiratorio forzado del paciente.

Los resultados demostraron que mejoraba la función pulmonar con un FEV₁ más que placebo tras 24 semanas de tratamiento. vilanterol/umeclidinio también aumentó el FEV₁ mayor que vilanterol, umeclidinio y tiotropio. Redujo la dificultad para respirar, comparado con placebo. La combinación a dosis más altas de umeclidinio (113 microgramos) y vilanterol (22 microgramos) no mejoró la función pulmonar de forma significativa, en comparación con la combinación a dosis más bajas (55 microgramos/22 microgramos), como para justificar su uso. (Anexo, tabla 3)

Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías urinarias, faringitis, sinusitis, nasofaringitis, dolor de cabeza, tos, dolor orofaríngeo, estreñimiento y sequedad de boca.⁽¹⁸⁾

Anoro® es un medicamento que contiene los principios activos Bromuro de umeclidinio y vilanterol que ha sido autorizado pero todavía no comercializado en nuestro país.

Tanto Incruse® como Anoro® usan el mismo dispositivo que el Relvar®; se trata del dispositivo inhalador Ellipta®.

FARMACOECONOMIA

Se ha realizado un análisis coste-beneficio utilizando los precios de los fármacos descritos, en relación a los precios de los fármacos comercializados anteriormente, según muestran las siguientes tablas: ⁽¹⁹⁾

Principio activo	Precio (€)
Tiotropio	49,06
Salbutamol	3,12
Budesonida	18,62
Ipratropio	10,82
Indacaterol	50,13
Salmeterol/Fluticasona	41,28

Tabla 1: Fármacos más antiguos

Principio activo	Precio (€)
Glicopirronio	47,61
Aclidinio	47,61
Olodaterol	41,68
Roflunilast	57,84
Glicopirronio/Indacaterol	86,02
Vilanterol/Fluticasona	51,52

Tabla 2: Fármacos más recientes

A la vista de estos resultados, se aprecia un notable incremento en el precio de los nuevos medicamentos en comparación con la mayoría de los anteriores. Con los datos analizados y teniendo en cuenta que la farmacoeconomía no se restringe a considerar sólo los costes sin considerar la eficacia, seguridad o cambios en la calidad de vida,

podemos decir que su elevado precio con respecto a los más antiguos no está del todo justificado puesto que no presentan un importante grado de innovación y beneficio en la terapéutica de asma y EPOC.

Por tanto, desde esta perspectiva no se trata de gastar lo menos posible sino de hacer el mejor uso de los recursos económicos que disponemos. Para ello es imprescindible seleccionar bien y utilizar bien los medicamentos. ⁽²⁰⁾

Se puede obtener un buen control con los fármacos adecuados, siempre y cuando haya un buen cumplimiento terapéutico además de seguir una técnica adecuada de los inhaladores. Por este motivo, se han desarrollado diversos programas con el fin de mejorar el manejo de la enfermedad, que han demostrado su efectividad; alguna de estas intervenciones han sido realizadas en farmacia comunitaria, ofreciendo una plataforma óptima para tal fin. Es estudio PHARMACOP (2011) se llevó a cabo en Bélgica con 734 pacientes de 170 farmacias comunitarias durante 3 meses. En este tiempo se observó una tasa menor de hospitalizaciones en el grupo de intervención respecto del de cuidado habitual; por dicho motivo, resta entonces estimar la eficiencia de la intervención por lo que los autores llevaron a cabo un análisis coste efectividad de la misma. ⁽²¹⁾

CONCLUSIONES

Tanto EPOC como asma son dos problemas clínicos relevantes, con importantes repercusiones socioeconómicas, lo que les convierte en un problema de salud pública que merece todo el interés de profesionales y autoridades.

Cada día hay más medicamentos para tratar estas dos afecciones, por este motivo hemos investigado sobre las últimas novedades en este campo.

Con la información disponible, nos planteamos la siguiente cuestión ¿realmente estos medicamentos representan una novedad con respecto a los que se estaban utilizando en las últimas décadas?

Glicopirronio: posee la ventaja terapéutica de que sólo necesita una dosis diaria, siendo una nueva opción eficaz en el tratamiento de la EPOC, pero sin aparentes ventajas sobre los otros tratamientos disponibles, por lo que no implica ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Aclidinio: ha mostrado superioridad frente a placebo en el alivio de los síntomas en pacientes con EPOC moderado/grave medido como función pulmonar y calidad de vida. Los datos disponibles no permiten concluir que existan diferencias clínicas relevantes en eficacia, seguridad o cumplimiento terapéutico con otros anticolinérgicos inhalados

autorizados como el bromuro de tiotropio, mientras que no hay datos comparativos con bromuro de ipratropio.

Olodaterol: se ha observado, a diferencia de los otros medicamentos que se pueden usar en caso de extrema necesidad para un rescate en pacientes con asma aunque sean más específicos para EPOC, en este caso el olodaterol está totalmente contraindicado en asma.

Roflumilast: puesto que la administración oral es la vía preferida por los pacientes, su ventaja es que facilita una administración correcta ya que su forma farmacéutica son comprimidos recubiertos; en contraposición, encontramos que para ser efectivo necesita además, la combinación con terapia inhalada.

Indacaterol/Glicopirronio: se ha observado que el indacaterol sólo se ha ido quedando antiguo y en desuso por ello ahora se están probando nuevas combinaciones como es este caso, ya que se ha demostrado que reduce el número de exacerbaciones en un 12%.

Vilanterol/Fluticasona: se trata de la primera combinación de un agonista β adrenérgico de larga duración y un glucocorticoide que está disponible para su uso tanto en asma como EPOC y que sólo requiere una única administración diaria, frente a las combinaciones disponibles en España de un LABA (formoterol, salmeterol) y glucocorticoides (beclometasona, budesonida) que solo estaban autorizados para el tratamiento del asma y requerían dos administraciones diarias. Por tanto presenta una innovación moderada: aporta algunas mejoras pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Aunque no presentan problemas importantes de seguridad y sus efectos adversos son controlables, todos estos medicamentos están sometidos a farmacovigilancia, ya que es necesario vigilar estrechamente cualquier riesgo potencial y los datos de seguridad a largo plazo por el momento son limitados.

Todos presentan una mejora en la FEV₁ y en los síntomas y exacerbaciones, pero ninguno ha demostrado la capacidad de mejorar el deterioro inexorable de la función pulmonar y el estado general de los pacientes.

Con los datos analizados podemos decir que su elevado precio con respecto a los más antiguos no está del todo justificado puesto que no presentan un importante grado de innovación.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Publicación del Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos: Panorama Actual del Medicamento vol. 37 N° 360.
- (2) Revista profesional de formación continuada: Aula de la Farmacia, N° 105.
- (3) Guía española de la EPOC: GESPOC actualización 2014
- (4) Guía española del manejo del asma: GEMA
www.gemasma.com/gemasma2009/images/stories/GEMASMA/Documentos/GEMA%202009/index.html
- (5) Agencia Europea del Medicamento y Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios.
- (6) Publicación del Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos: Panorama Actual del Medicamento Vol. 37 N° 363.
- (7) Bretaris/Eklira EPAR disponible en:
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002211/WC500132663.pdf
- (8) Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos:
<https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2013/3/27/56596.pdf>
- (9) News medical: <http://www.news-medical.net/news/20130910/7491/Spanish.aspx>
- (10) Chong J. et al. Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 para la EPOC (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2011.
- (11) Sandford M. Roflumilast en la EPOC. Drugs 2010; 70: 1615-27
- (12) Revista de Sanidad de las Fuerzas Armadas Españolas, Vol. 70 N° 2, página 38.
- (13) Estudio SHINE: Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eric D. Bateman, Gary T. Ferguson, Neil Barnes, Nicola Gallagher, Yulia Green, Michelle Henley and Donald Banerji.
- (14) Estudio BRIGTH 1: Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. International Journal of COPD. 1 April 2014.
- (15) Estudio BRIGTH 2: Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. International Journal of COPD. 25 Octubre 2012.
- (16) Estudio BEACON: Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. Internacional Journal of COPD. 16 Octubre 2013.
- (17) Publicación del Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos: Panorama Actual del Medicamento Vol. 38, N° 377.
- (18) <https://www.gsksource.com/gskprm/htdocs/documents/INCRUSE-ELLIPTA-PI-PIL.PDF>
- (19) Vademecum Internacional 14. Ed. Vidal Group
- (20) Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap211
- (21) Atención farmacéutica en la bibliografía nacional e internacional: Pharm Care Esp. 2014; 16(5): 214-219

ANEXO

Tabla 1. Puntuación focal del TDI tras 24 semanas de tratamiento con olodaterol

		Promedio del tratamiento	Diferencia con placebo Promedio (valor p)
Análisis primario	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 µ g una vez al día	1,9 (0,2)	0,3 (p=0,1704)
	Formoterol 12 µ g dos veces al día	1,8 (0,2)	0,2 (p=0,3718)
Análisis post-hoc	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 µ g una vez al día	2,0 (0,2)	0,5 (p=0,0270)
	Formoterol 12 µ g dos veces al día	1,8 (0,2)	0,4 (p=0,1166)

Tabla 2. Puntuación total del SGRQ a las 24 semanas de tratamiento con olodaterol.

		Promedio del tratamiento (diferencia con respecto al valor basal)	Diferencia con Placebo Promedio (valor p)
Puntuación total	Valor basal	44,4	
	Placebo	41,6 (-2,8)	
	Olodaterol 5 µg una vez al día	38,8 (-5,6)	-2,8 (p=0,0034)
	Formoterol 12 µg dos veces al día	40,4 (-4,0)	-1,2 (p=0,2009)

Tabla 3. Resultados relacionados con la calidad de vida, función pulmonar y disnea para Umeclidinio/Vilanterol

Comparación de tratamientos con Anoro 55/22 mcg	Diferencia de tratamiento ¹ (Intervalo de confianza 95%, valor de p)			
	FEV ₁ valle (ml)	Puntuación Focal del ITD	Puntuación Total SGRQ	Uso de medicación de rescate ³
Anoro (N = 413) versus Placebo (N = 280)	167 (128, 207) <0,001	1,2 (0,7; 1,7) <0,001	-5,51 (-7,88; -3,13) <0,001*	-0,8 (-1,3; -0,3) 0,001*
Anoro (N = 413) versus Umeclidinio 55 mcg (N = 418)	52 (17, 87) 0,004	0,3 (-0,2; 0,7) 0,244	-0,82 (-2,90; 1,27) 0,441	-0,6 (-1,0; -0,1) 0,014*
Anoro (N = 413) versus Vilanterol 22 mcg (N = 421)	95 (60, 130) <0,001	0,4 (-0,1; 0,8) 0,117	-0,32 (-2,41; 1,78) 0,767	0,1 (-0,3; 0,5) 0,675
Anoro (N = 454) versus Tiotropio 18 mcg (N = 451) (Estudio ZEP117115)	112 (81, 144) <0,001	n/e	-2,10 (-3,61; -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7; -0,2) <0,001
Anoro (N = 207) versus Tiotropio 18 mcg (N = 203) (Estudio DB2113360)	90 (39, 141) <0,001	0,1 ² (-0,4; 0,5) 0,817	0,75 (-2,12; 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2; -0,1) 0,022
Anoro (N = 217) versus Tiotropio 18 mcg (N = 215) (Estudio DB2113374)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2; 0,0) 0,069

N= número de la población por intención de tratar

mcg = microgramos

n/e = no evaluado

1. Media por mínimos cuadrados
2. Datos agrupados del estudio DB2113360 y el estudio DB2113374
3. Diferencia entre la media de número de inhalaciones al día durante las semanas 1-24